

**М.В. ЧЕПЕЛЕВА, Н.М. КЛЮШИН,
А.М. ЕРМАКОВ, Е.И. КУЗНЕЦОВА**



ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения России, г. Курган,
Российская Федерация

Цель. Изучить особенности клеточного иммунитета у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от тяжести течения заболевания и в соответствии с примененным впоследствии методом хирургического вмешательства.

Материал и методы. На дооперационном этапе изучены показатели клеточного иммунитета у 66 пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава, которые были разделены на 3 группы: I группа (n=13) – дебридмент инфицированного сустава с заменой модульных компонентов эндопротеза; II группа (n=36) – установка артикулирующего спейсера; группа III (n=17) – резекционная артропластика. Исследование субпопуляций лимфоцитов проводилось методом лазерной проточной цитофлуориметрии.

Результаты. При сравнении показателей клеточного иммунитета в группах I, II, III со значениями контрольной группы было выявлено отсутствие субпопуляционных нарушений в группе I, повышение относительного содержания CD3+CD8+ при нормальном содержании CD3+CD4+ в группе II; повышение как относительного, так и абсолютного числа CD3+CD8+ при снижении количества CD3+CD4+ в группе III. Содержание активированных Т-лимфоцитов было повышенным во всех 3 группах. Различия между группами (I, II, III) с помощью критерия Краскела-Уоллиса были выявлены в отношении иммунорегуляторного индекса (CD4/CD3): (H – 6,67; p=0,035). Статистически значимые отличия имелись между I-III группами (p=0,012) и между II-III группами (p=0,011). Также межгрупповые отличия были выявлены в отношении CD3+CD4+ (%): (H – 22,57; p=0,0003). Статистически значимые отличия определялись между I-III группами (p=0,0002) и между II-III группами (p=0,0003).

Заключение. Изменение популяционного состава лимфоцитов является информативным маркером тяжести течения перипротезной инфекции. Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+)) может быть использовано для выявления иммунокомпрометированных пациентов. Данные показатели могут применяться в качестве дополнительных диагностических тестов при выборе наиболее оптимального варианта хирургического лечения перипротезной инфекции.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, тазобедренный сустав, клеточный иммунитет, Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)

Objective. To study the peculiarities of cell-mediated immunity in patients with periprosthetic hip joint infection depending on disease severity and according to the method of surgical intervention, subsequently used.

Methods. The values of cell-mediated immunity were studied at the preoperative stage in patients (n=66) with periprosthetic hip joint infection who were divided into three groups: Group I (n=13) – debridement of the infected joint with the replacement of the implant modular components; Group II (n=36) – articulating spacer installation; Group III (n=17) – resection arthroplasty. Lymphocyte subpopulations were studied by laser flow cytometry method.

Results. In comparison of the cell immunity values in groups I, II, III with those of the control group there was observed the absence of subpopulation alterations in group I, as well as the elevation of relative content of CD3+CD8+ for normal content of CD3+CD4+ in group II; the elevation of both relative and absolute values of CD3+CD8+ while reduction of the values of CD3+CD4+ in group III. The content of activated T-lymphocytes was elevated in all three groups. A Kruskal-Wallis test to analyze 3 groups revealed significant difference between the groups (I, II, III) regarding the immunoregulatory index (CD4/CD3); (H-6,67; p=0,035). There was statistically significant difference between Groups I-III (p=0,012) and between groups II-III (p=0,011). Intergroup difference was also identified regarding CD3+CD4+ (%); (H-22,57; p=0,0003). Statistically significant difference was determined between groups I-III (p=0,0002) and between Groups II-III (p=0,0003).

Conclusions. The alterations in lymphocyte population composition can be considered as an informative marker of severe infection. The study of T-lymphocyte subpopulations T-helpers (CD3+CD4+) and cytotoxic T-lymphocytes (CD3+CD8+) can be used to reveal immuno-compromised patients. These values can be regarded as additional diagnostic tests to select the optimal surgical treatment of periprosthetic infection.

Keywords: periprosthetic infection, hip joint, cell-mediated immunity, T-helpers (CD3+CD4+), cytotoxic T-lymphocytes (CD3+CD8+)

**Научная новизна статьи**

Впервые на дооперационном этапе проанализированы популяции лимфоцитов у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от тяжести течения заболевания и в соответствии с примененным впоследствии методом хирургического вмешательства (дебридментом инфицированного сустава с заменой модульных компонентов эндопротеза, установкой артикулирующего спейсера, резекционной артропластикой). Установлено, что исследование субпопуляций Т-лимфоцитов может являться дополнительным диагностическим критерием при выборе наиболее оптимального варианта хирургического лечения перипротезной инфекции.

What this paper adds

For the first time at the preoperative stage, lymphocyte population composition have been analyzed in patients with periprosthetic hip infection depending on disease severity and according to the method of surgical intervention, used later (debridement of the infected joint with replacement of modular components of the endoprosthesis, installation of an articulating spacer, resection arthroplasty). It has been established that the study of subpopulations of T-lymphocytes can be considered as an additional diagnostic criterion for choosing the optimal surgical treatment of periprosthetic infection.

Введение

Перипротезная инфекция является потенциально смертельным осложнением эндопротезирования суставов. 1-летняя и 5-летняя выживаемость после первичной тотальной артропластики бедра составляет 88,7% и 67,2% соответственно [1]. Несмотря на значительные успехи современной ортопедии, количество повторных ревизионных вмешательств не уменьшается [2, 3]. Риск инфицирования при этом увеличивается до 19-20% [4].

Выбор хирургической тактики при ведении пациента с перипротезной инфекцией очень важен, так как именно он определяет исход лечения. Сложность выбора способа хирургического вмешательства обусловлена непредсказуемостью клинического течения инфекционного процесса. Поэтому диагностика и лечение перипротезной инфекции являются мультидисциплинарной проблемой и требуют участия в своем решении большого количества специалистов, включая микробиологов, клинических фармакологов, врачей клинической лабораторной диагностики [5]. В связи с этим поиск диагностических и прогностических маркеров, которые, в дополнение к наиболее часто используемым (с-реактивный белок, интерлейкин-6, Альфа-дефензин), могут помочь ортопеду в решении вопроса о способе хирургического вмешательства, является весьма актуальным [6, 7, 8, 9, 10].

Цель. Изучить особенности клеточного иммунитета у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от тяжести течения заболевания и в соответствии с выбранным впоследствии методом хирургического вмешательства.

Материал и методы

Исходно был проведен анализ состояния клеточного иммунитета в общей выборке (66 пациентов (мужчин – 44, женщин – 22), средний возраст 46 (38-54) лет), поступивших для проведения ревизионного вмешательства по поводу перипротезной инфекции тазобедренного сустава. У 63 (95,5%) пациентов имелись свищи, раны – у 1 (1,5%) пациента, отек и гиперемия области послеоперационного шва – у 2 (3%) пациентов.

Следующим этапом было разделение пациентов на группы в зависимости от того, какой способ хирургического вмешательства был выбран для купирования воспалительного процесса, который, в свою очередь, коррелировал с тяжестью течения перипротезной инфекции. В I группу вошли 13 (19,6%) пациентов (6 мужчин, 3 женщины, средний возраст 45 [37; 55] лет), которым был выполнен дебридмент инфицированного сустава с заменой модульных компонентов эндопротеза (головки и полиэтиленового вкладыша). В анамнезе в большинстве наблюдений (11 пациентов, 86%) острая послеоперационная перипротезная инфекция со сроками манифестации не более 4 недель, в 2 случаях – перипротезная инфекция со сроками манифестации 3 и 6 месяцев. В этой группе исследование проводилось через 2,0 [1,0; 3,5] месяца после установки диагноза перипротезной инфекции.

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование с использованием антибактериального спейсера осуществили 36 (54,5%) пациентам, которые составили II группу. В нее вошли 24 мужчины и 12 женщин, средний возраст 46 [38; 57] лет. В 34 случаях (95%) имела место хроническая перипротезная инфекция, (срок течения гнойно-воспалительного процесса более 4 недель), в 2 случаях (5%) – перипротезная

инфекция, развившаяся через 3,5 и 4 недели после первичного эндопротезирования. Длительность течения заболевания в этой группе составила 26,0 [6,0; 34,0] месяцев.

В клиническом плане наиболее тяжелую третью группу (III) составили 17 (25,9%) пациентов (11 мужчин, 6 женщин в возрасте 46,5 [36,5; 56] года), которым было принято решение выполнить резекционную артропластику в связи с тяжелыми дефектами костной ткани, безуспешными ревизиями в анамнезе, полимикробной инфекцией. Длительность течения перипротезной инфекции составляла 32,0 [8,0; 48,0] месяца.

Критерии включения: перипротезная инфекция тазобедренного сустава, дооперационный период, отсутствие рецидивов на протяжении 12 месяцев после операции в I и II группах. Критерии исключения: острые и хронические соматические заболевания, которые могли бы оказать влияние на показатели иммунитета (аутоиммунная патология, ВИЧ, гепатиты С и В, острые респираторные заболевания), возраст моложе 35 лет и старше 60 лет.

Забор периферической крови проводился из локтевой вены в вакутайнер. Исследование субпопуляций лимфоцитов осуществлялось на лазерном цитометре «BECKMAN COULTER EPICS XL» (США) методом лазерной проточной цитофлуориметрии. Применялись моноклональные антитела («Immunotech», Франция). Определялись следующие показатели: Т-лимфоциты (CD3+CD19-); Т-хелперы (CD3+CD4+); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+); В-лимфоциты (CD3-CD19+); натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+); натуральные киллеры/Т-лимфоциты (CD3+CD16+CD56+); активированные Т-лимфоциты: (CD3+CD25+) (ранняя активация), (CD3+HLADR) (поздняя активация); активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8brightCD38+).

Контрольную группу (КГ) пациентов составили 28 добровольцев (18 мужчин и 10 женщин). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. При проведении исследований соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (October 2013). Программа исследования утверждена Комитетом по Этике Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова (протокол №2 (57) от 17 мая 2018 г.).

Статистика

Анализ результатов исследования проводили с помощью программного обеспече-

ния AtteStat, выполненного как надстройка к «Microsoft Excel» программного продукта «Microsoft Office». Использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты исследования были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для выявления групповых различий в отношении исследуемых показателей выполнялся статистический анализ множественных сравнений с применением критерия Краскела-Уоллеса. Для принятия или отклонения нулевой гипотезы исходный уровень был принят равным 0,05. Если выявлялось различие между исследуемыми группами (отвергалась нулевая гипотеза), то дополнительно, при помощи апостериорных попарных сравнений с применением критерия Манна-Уитни, определялось, между какими именно группами (I-II, I-III, II-III) имеются статистически значимые различия. Статистическая значимость апостериорных сравнений (для $p < 0,05$) с учетом количества групп (3) принималась как $0,05/3 = 0,0167$.

Результаты

Первоначально был проведен анализ общей выборки ($n=66$), который показал следующее: содержание лейкоцитов в контрольной группе и у пациентов с перипротезной инфекцией не имело достоверных отличий (рис. 1). Обращало на себя внимание выраженное повышение количества активированных лимфоцитов у пациентов с перипротезной инфекцией. Статистически значимые отличия от показателей контрольной группы были выявлены в отношении маркеров, характеризующих как раннюю, так и позднюю активацию Т-лимфоцитов. Кроме того, у пациентов с перипротезной инфекцией отмечалось достоверное повышение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+).

Далее были проанализированы иммунологические показатели в группах, составленных в соответствии с выбранным в дальнейшем методом хирургического вмешательства. Достоверное уменьшение относительного числа лимфоцитов, в сравнении с показателями контрольной группы, выявлялось во II и III группах (таблица 1).

У пациентов группы I наблюдался нормальный баланс между Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Исследуемые популяции и субпопуляции лимфоцитов не имели достоверных отличий от значений контрольной группы (таблица 2). В группе II было выявлено более высокое, в сравнении с контрольными значениями, относительное содер-

жение Т-лимфоцитов (CD3+CD19-). При этом повышение числа Т-лимфоцитов было обусловлено увеличением относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а содержание Т-хелперов оставалось на уровне значений контрольной группы. В группе III, в сравнении с контролем, наблюдалось увеличение не только относительного, но и абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В отличие от группы II, уменьшалось содержание Т-хелперов (CD3+CD4+). Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) в I группе составил 1,6 [1,33; 2,9], во II группе – 1,8 [1,23; 2,2], в III группе – 1,3 [0,9; 1,6] (контрольная группа: 2,0 [1,5; 2,5]). В группе III данный показатель был наиболее низким. Межгрупповые отличия были выявлены в отношении иммунорегуляторного индекса (CD4/CD3): Н – 6,67; $p=0,035$. Дополнительно, при помощи парных сравнений, было определено, что статистически значимые отличия имелись между I-III группами ($p=0,012$) и

между II-III группами ($p=0,011$). Также различия между группами были выявлены в отношении Т-хелперов (CD3+CD4+) (%): (Н – 22,57; $p=0,0001$). Статистически значимые отличия определены между I-III группами ($p=0,0002$) и между II-III группами ($p=0,0003$).

Содержание натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) не имело достоверных различий между группами. Количество натуральных киллеров/Т-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+) достоверно превышало значения контроля в группах II и III и не имело статистически значимых отличий между I группой и контрольной группой.

Во всех трех группах содержание лимфоцитов с маркерами ранней и поздней активации достоверно превышало значения контроля. Во всех трех группах возрастало число клеток с фенотипом CD8brightCD38+ (активированных цитотоксических Т-лимфоцитов) (таблица 3).

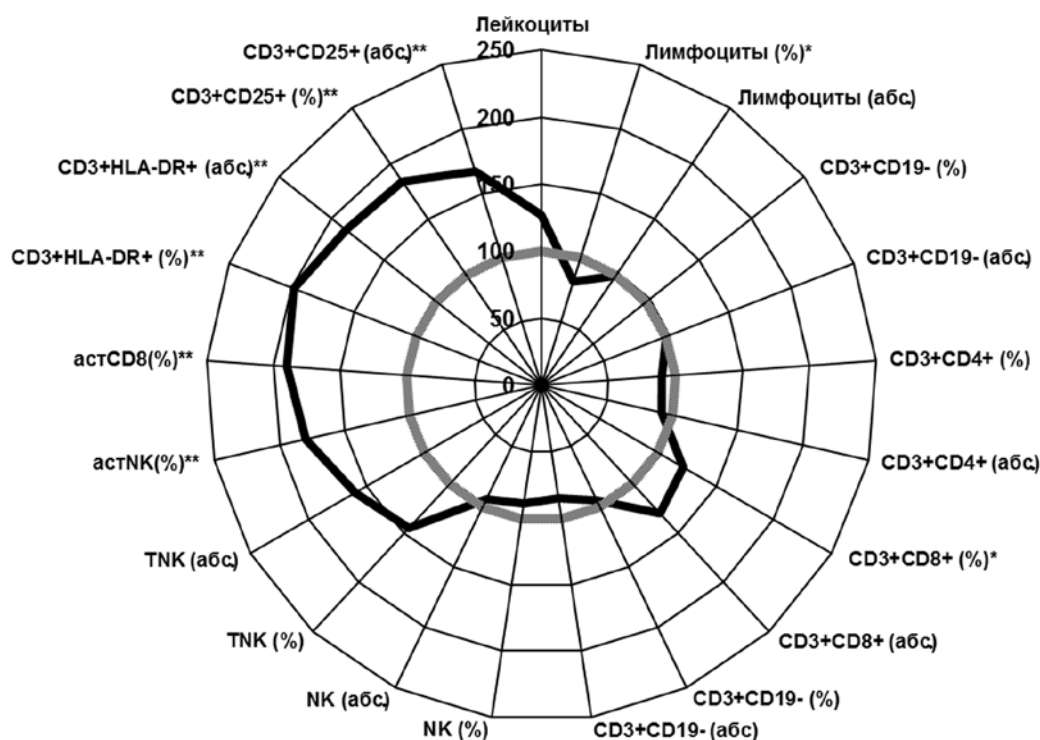


Рис. 1. Показатели клеточного иммунитета пациентов с перипротезной инфекцией в общей группе (n=66) в сравнении с контрольной группой. Медианные значения иммунологических показателей в общей группе (n=66) (кривая черного цвета) представлены в виде относительной величины от медианного уровня контрольной группы, принятого за 100% (круг серого цвета), * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

Таблица 1
Показатели лейкограммы у пациентов с перипротезной инфекцией, Ме [Q1; Q3]

| Группы | Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | Лимфоциты (%) | Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) |
|--------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| I | 6,1 [5,6; 7,85], $p=0,341$ | 28,5 [23,5; 32,3], $p=0,065$ | 1,58 [1,4; 2,01], $p=0,522$ |
| II | 6,6 [5,2; 8,0], $p=0,239$ | 27,0 [22,0; 31,0], $p=0,048^*$ | 1,7 [1,46; 2,08], $p=0,365$ |
| III | 6,48 [5,8; 7,13], $p=0,243$ | 24,58 [20,3; 28,8], $p=0,045^*$ | 1,7 [1,63; 2,28], $p=0,359$ |
| КГ | 5,6 [4,8; 7,5] | 32,0 [27,5; 34,5] | 1,82 [1,57; 2,16] |

Примечание: * – статистическая значимость отличий от величин соответствующих показателей контрольной группы (КГ).

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с перипротезной инфекцией, Ме [Q1; Q3]

| Группы, относительные и абсолютные значения показателей | Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻ | Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ | Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ | В-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺ | Натуральные киллеры CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ | Натуральные киллеры-Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ |
|---|--|--|---|--|--|--|
| I | % 75,3 [70,4; 78,8] p=0,619 | 49,3 [45,9; 53,6] p=0,556 | 26,9 [19,9; 29,9] p=0,712 | 11,0 [8,2;15,3] p=0,883 | 9,8 [5,3; 14,6] p=0,740 | 3,5 [1,1; 4,8] p=0,941 |
| | ×10 ⁹ /л 1,37 [0,98; 1,52] p=0,782 | 0,87 [0,8; 1,0] p=0,713 | 0,47 [0,35;0,58] p=0,863 | 0,17 [0,15;0,3] p=0,825 | 0,17 [0,11;0,23] p=0,519 | 0,05 [0,01;0,23] p=0,531 |
| II | % 80,6 [77,3; 83,4] p=0,043* | 48,6 [42,5; 53,3] p=0,594 | 28,1 [23,8; 35,5] p=0,037* | 10,2 [6,3;13,1] p=0,414 | 8,9 [4,9; 11,5] p=0,116 | 4,5 [2,9; 7,7] p=0,02* |
| | ×10 ⁹ /л 1,37 [1,06; 1,64] p=0,912 | 0,85 [0,76; 0,97] p=0,183 | 0,51 [0,35;0,4] p=0,354 | 0,18 [0,1;0,26] p=0,334 | 0,14 [0,09;0,2] p=0,308 | 0,08 [0,05;0,1] p=0,081 |
| III | % 75,3 [66,0; 77,3] p=0,226 | 38,1 [35,5; 42,4] ^{#+} p=0,034* | 33,0 [27,6;39,1] p=0,018* | 8,1 [6,2;10,0] p=0,134 | 15,3 [8,8; 19,5] p=0,166 | 5,2 [2,3; 6,0] p=0,042* |
| | ×10 ⁹ /л 1,5 [1,0; 1,7] p=0,962 | 0,8 [0,6; 0,87] p=0,029* | 0,7 [0,5;0,79] p=0,045* | 0,16 [0,12;0,22] p=0,443 | 0,27 [0,15;0,4] p=0,347 | 0,1 [0,04;0,12] p=0,176 |
| КГ | % 76,4 [72,6; 82,6] | 51,4 [47,6; 54,8] | 23,4 [21,3; 28,7] | 10,5 [8,2;13,8] | 10,8 [7,7;15,5] | 3,1 [2,2; 3,9] |
| | ×10 ⁹ /л 1,37 [1,19; 1,63] | 0,91 [0,8; 1,12] | 0,39 [0,3;0,55] | 0,19 [0,15;0,23] | 0,18 [0,11;0,29] | 0,05 [0,04;0,07] |

Примечание: статистическая значимость отличий от величин контрольной группы обозначена как p: * – между контрольной группой (КГ) и I, II, III группами; статистическая значимость межгрупповых отличий обозначена как # – между I-III группами (p=0,0002); + – между II-III группами (p=0,0003).

Обсуждение

Не вызывает сомнений роль иммунных реакций в этиопатогенезе перипротезной инфекции. В частности, известно, что в зоне перипротезного инфицирования преобладают MDSC (myeloid derived suppressor cells) – гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток, обладающая супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов, ингибирующее влияние которых на клетки-эффекторы (Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты) приводит к неэффективному Т-клеточному ответу, что, в свою очередь, создает условия для персистенции биопленок [11]. В современных литератур-

ных источниках рассматривается возможность применения в будущем иммуномодулирующей терапии, что, в сочетании с антибиотикотерапией, может существенно улучшить результаты хирургического лечения перипротезной инфекции. Вместе с тем активация иммунитета может привести к усилению воспалительных реакций, в то время как иммунное ингибирование может способствовать увеличению бактериальной нагрузки, хронизации процесса, развитию вторичных инфекций [12]. Следовательно, разработка принципов иммунокоррекции при данной патологии является необычайно сложной задачей и требует углубленных исследований.

Иммуносупрессию относят к одному из

Таблица 3

Содержание активированных лимфоцитов у пациентов с перипротезной инфекцией, Ме [Q1; Q3]

| | CD3 ⁺ HLADR | CD3 ⁺ CD25 ⁺ | CD8brightCD38 ⁺ |
|-----|--|------------------------------------|------------------------------|
| I | % 7,3 [6,9; 10,1], p=0,029* | 4,3 [3,7; 7,6], p=0,0023* | 5,3 [2,0; 8,8], p=0,024* |
| | ×10 ⁹ /л 0,13 [0,07; 0,16], p=0,132 | 0,07 [0,047;0,11], p=0,582 | 0,1 [0,031; 0,22], p=0,029* |
| II | % 8,6 [7,0; 10,0], p=0,001* | 5,6 [3,2; 6,6], p=0,007* | 4,6 [1,8; 6,2], p=0,031* |
| | ×10 ⁹ /л 0,2 [0,096; 0,17], p=0,041* | 0,11 [0,09; 0,14], p=0,003 * | 0,09 [0,042; 0,16], p=0,033* |
| III | % 7,2 [5,0; 8,7], p=0,002* | 5,8 [3,3; 8,4], p=0,012* | 2,7 [1,0; 4,5], p=0,046* |
| | ×10 ⁹ /л 0,2 [0,13; 0,2], p=0,0095* | 0,1 [0,09; 0,15], p=0,051 | 0,1 [0,05; 0,25], p=0,044* |
| КГ | % 3,9 [3,3; 4,5] | 3,2 [2,9; 4,1] | 1,4 [0,8; 1,9] |
| | ×10 ⁹ /л 0,07 [0,05; 0,09] | 0,06 [0,04; 0,09] | 0,03 [0,017;0,054] |

Примечание: * – статистическая значимость отличий от величин соответствующих показателей контрольной группы (КГ).

важнейших факторов утяжеления течения перипротезной инфекции [13]. При этом у иммунокомпрометированных пациентов снижается диагностическая ценность традиционных лабораторных маркеров [14]. Следовательно, исследование иммунного статуса пациента (не только локального, но и общего) может быть полезным не только для диагностики, но и прогнозирования течения перипротезной инфекции.

Согласно литературным источникам, на стадиях раннего перипротезного инфицирования (до 1 месяца) повышается содержание Т-лимфоцитов, в том числе и активированных, при хронической рецидивирующей суставной инфекции наблюдается нарастание количества В-лимфоцитов [15]. Согласно нашим результатам, в группе I основные субпопуляции Т-лимфоцитов были наиболее приближены к значениям контроля. Содержание лимфоцитов с маркерами активации повышалось во всех группах, что не позволяло использовать их в качестве дополнительного критерия при выборе способа хирургического вмешательства. Аналогично, во всех группах отмечалась высокая активация цитотоксических Т-лимфоцитов, роль которых заключается в элиминации инфицированных клеток.

Наиболее выраженные субпопуляционные изменения, характеризующиеся нарушением Т-клеточных иммунных реакций, выявлялись у пациентов III группы. Только в этой группе наблюдалось снижение CD3+CD4+ (Т-хелперов), главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа за счет продукции широкого спектра цитокинов, необходимых для развития клеточного и гуморального иммунного ответа. Количество В-лимфоцитов при этом сохранялось на уровне физиологических значений. Однако, учитывая, что выработка большинства антител зависит от нормального функционирования Т-хелперов, можно предположить, что у данной категории пациентов имеет место не только дефицит клеточного звена иммунной системы, но и нарушения со стороны гуморального иммунитета, что способствует хронизации и рецидивированию воспалительного процесса.

Проведенные исследования показали, что решение сохранить эндопротез обычно совпадало с нормальным состоянием клеточного иммунитета. При данном варианте удавалось добиться длительной ремиссии (от 12 месяцев и более). Решение удалить эндопротез обычно совпадало с дисбалансом в клеточном звене иммунной системы. В данной ситуации сложно понять, что первично: исходные иммунные

нарушения, способствующие утяжелению течения и хронизации воспаления, или же дефект иммунитета, возникший на фоне агрессивного течения перипротезной инфекции. В перспективе было бы интересным проведение исследований на более длительном отрезке времени (первичное эндопротезирование — ревизионное вмешательство — отдаленный период (1-5 лет)) с учетом иммунного реагирования на различные варианты течения гнойно-воспалительного процесса, что позволило бы получить новые данные об этиопатогенезе перипротезной инфекции.

Заключение

Изменение популяционного состава лимфоцитов является информативным маркером тяжести течения перипротезной инфекции. Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+)) может быть использовано для выявления иммунокомпрометированных пациентов. Данные показатели могут применяться в качестве дополнительных диагностических тестов при выборе наиболее оптимального варианта хирургического лечения перипротезной инфекции, так как наиболее выраженные изменения клеточного иммунитета, заключающиеся в снижении иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) за счет уменьшения процентного содержания Т-хелперов (CD3+CD4+), характерны для тяжелого течения перипротезной инфекции, выбором хирургического лечения которой обычно является резекционная артропластика.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Исследование одобрено этическим комитетом Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова.

Всеми пациентами, участвующими в исследовании было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований, без идентификации личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurtz SM, Lau EC, Son MS, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends in periprosthetic joint infection and mortality risk for the medicare population. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3238-45. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042
2. Gomes LSM. Early Diagnosis of periprosthetic joint infection of the hip-current status, advances, and perspectives. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019 Jul;54(4):368-76. Published online 2019 Aug 20. doi: 10.1055/s-0039-1693138
3. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019 Jul;4(7):482-94. Published online 2019 Jul 29. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092
4. Abblitt WP, Chan EW, Shinar AA. Risk of Periprosthetic joint infection in patients with multiple arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2018 Mar;33(3):840-43. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.024
5. Винклер Т, Трампуз А, Ренц Н, Перка К, Божкова СА. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и Ортопедия России*. 2016;22 (1):33-45. doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
6. Saleh A, George J, Sultan AA, Samuel LT, Mont MA, Higuera-Rueda CA. The quality of diagnostic studies in periprosthetic joint infections: can we do better? *J Arthroplasty*. 2019 Nov;34(11):2737-43. doi: 10.1016/j.arth.2019.06.044
7. Carli AV, Abdelbary H, Ahmadzai N, Cheng W, Shea B, Hutton B, Sniderman J, Philip Sanders BS, Esmaeilisaraji L, Skidmore B, Gauthier-Kwan OY, Bunting AC, Gauthier P, Crnic A, Logishetty K, Moher D, Fergusson D, Beaulé PE. Diagnostic accuracy of serum, synovial, and tissue testing for chronic periprosthetic joint infection after hip and knee replacements: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):635-49. doi: 10.2106/JBJS.18.00632
8. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res*. 2018 Jan;7(1):85-93. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323
9. Gómez-García F, Espinoza-Mendoza RL. Whats new for the diagnosis of periprosthetic infections after the Philadelphia consensus? *Acta Ortop Mex*. 2019 Mar-Apr;33(2):127-35. [Article in Spanish; Abstract available in Spanish from the publisher]
10. Чепелева МВ, Ключин НМ, Ермаков АМ, Абабков ЮВ. Интерлейкин-6 в прогнозировании течения послеоперационного периода у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Сиб Науч Мед Журн*. 2015;35(4):45-48. <http://sibmed.net/article/360/8-4-2015.pdf>
11. Heim CE, Vidlak D, Odvody J, Hartman CW, Garvin KL, Kielian T. Human prosthetic joint infections are associated with myeloid-derived suppressor cells (MDSCs): Implications for infection persistence. *J Orthop Res*. 2018 Jun;36(6):1605-13. doi: 10.1002/jor.23806

12. Seebach E, Kubatzky KF. Chronic implant-related bone infections-can immune modulation be a therapeutic strategy? *Front Immunol*. 2019;10:1724. Published online 2019 Jul 23. doi: 10.3389/fimmu.2019.01724
13. Преображенский ПМ, Каземирский АВ, Гончаров МЮ. Современные взгляды на диагностику и лечение пациентов с перипротезной инфекцией после эндопротезирования коленного сустава. *Генеральный Ортопедии*. 2016;(3):94-104. doi:10.18019/1028-4427-2016-3-94-104
14. Lazarides AL, Vovos TJ, Reddy GB, Kildow BJ, Wellman SS, Jiranek WA, Seyler TM. Traditional laboratory markers hold low diagnostic utility for immunosuppressed patients with periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1441-45. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.013
15. Чуксина ЮЮ, Москалец ОВ, Яздовский ВВ, Ермин АВ, Ошкуков СВ. Клинико-иммунологические параллели при перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов. *Казан Мед Журн*. 2016;97(4):514-18. doi: 10.17750/KMJ2016-514

REFERENCES

1. Kurtz SM, Lau EC, Son MS, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends in periprosthetic joint infection and mortality risk for the medicare population. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3238-45. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042
2. Gomes LSM. Early Diagnosis of periprosthetic joint infection of the hip-current status, advances, and perspectives. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019 Jul;54(4):368-76. Published online 2019 Aug 20. doi: 10.1055/s-0039-1693138
3. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019 Jul;4(7):482-94. Published online 2019 Jul 29. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092
4. Abblitt WP, Chan EW, Shinar AA. Risk of Periprosthetic joint infection in patients with multiple arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2018 Mar;33(3):840-43. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.024
5. Winkler T, Trampuz A, Renz N, Perka C, Bozhkova SA. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;(1):33-45. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45> (In Russ.)
6. Saleh A, George J, Sultan AA, Samuel LT, Mont MA, Higuera-Rueda CA. The quality of diagnostic studies in periprosthetic joint infections: can we do better? *J Arthroplasty*. 2019 Nov;34(11):2737-43. doi: 10.1016/j.arth.2019.06.044
7. Carli AV, Abdelbary H, Ahmadzai N, Cheng W, Shea B, Hutton B, Sniderman J, Philip Sanders BS, Esmaeilisaraji L, Skidmore B, Gauthier-Kwan OY, Bunting AC, Gauthier P, Crnic A, Logishetty K, Moher D, Fergusson D, Beaulé PE. Diagnostic accuracy of serum, synovial, and tissue testing for chronic periprosthetic joint infection after hip and knee replacements: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):635-49. doi: 10.2106/JBJS.18.00632
8. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res*. 2018 Jan;7(1):85-93. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323
9. Gómez-García F, Espinoza-Mendoza RL. Whats

new for the diagnosis of periprosthetic infections after the Philadelphia consensus? *Acta Orthop Mex.* 2019 Mar-Apr;33(2):127-35. [Article in Spanish; Abstract available in Spanish from the publisher]

10. Chepeleva MV, Klyushin NM, Ermakov AM, Ababkov YuV. Interleukin-6 in predicting the course of postoperative period in patients with periprosthetic infection of the hip. *Sib Nauch Med Zhurn.* 2015;35(4):45-48. <http://sibmed.net/article/360/8-4-2015.pdf> (In Russ.)
11. Heim CE, Vidlak D, Odvody J, Hartman CW, Garvin KL, Kielian T. Human prosthetic joint infections are associated with myeloid-derived suppressor cells (MDSCs): Implications for infection persistence. *J Orthop Res.* 2018 Jun;36(6):1605-13. doi: 10.1002/jor.23806
12. Seebach E, Kubatzky KF. Chronic implant-related bone infections-can immune modulation be a therapeutic strategy? *Front Immunol.* 2019;10:1724. Published

Адрес для корреспонденции

640014, Российская Федерация,
г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6,
Национальный медицинский исследовательский
центр травматологии и ортопедии
им. академика Г.А. Илизарова
Министерства здравоохранения России,
тел. моб.: +7 912 838-42-49,
e-mail: citoz@mail.ru,
Кузнецова Елена Ивановна

Сведения об авторах

Чепелева Марина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, научно-клиническая лаборатория микробиологии и иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ, г. Курган, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-9731-115X>

Клюшин Николай Михайлович, д.м.н., профессор, руководитель клиники гнойной остеологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ, г. Курган, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1601-9713>

Ермаков Артем Михайлович, к.м.н., врач травматолог-ортопед, клиника гнойной остеологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ, г. Курган, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>

Кузнецова Елена Ивановна, младший научный сотрудник, научно-клиническая лаборатория микробиологии и иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ, г. Курган, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-8022-5696>

Информация о статье

Поступила 9 октября 2019 г.
Принята в печать 25 мая 2020 г.
Доступна на сайте 7 июля 2020 г.

online 2019 Jul 23. doi: 10.3389/fimmu.2019.01724

13. Preobrazhenskii PM, Kazemirskii AV, Goncharov MIu. Current views on diagnosing and treatment of patients with infection after the knee arthroplasty. *Genii Ortopedii.* 2016;(3):94-104. doi:10.18019/1028-4427-2016-3-94-104 (In Russ)
14. Lazarides AL, Vovos TJ, Reddy GB, Kildow BJ, Wellman SS, Jiranek WA, Seyler TM. Traditional laboratory markers hold low diagnostic utility for immunosuppressed patients with periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2019 Jul;34(7):1441-45. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.013
15. Chuksina JuJu, Moscaletc OV, Jazdovskij VV, Eremin AV, Oshkukov SA. Clinical and immunological parallels in periprosthetic infection after total large joints arthroplasty. *Kazan Med Zhurn.* 2016;97(4):514-18. doi: 10.17750/KMJ2016-514 (In Russ.)

Address for correspondence

640014, Russian Federation,
Kurgan, M. Ulyanova str., 6,
National Medical Research Center
of Traumatology and Orthopedics Named
after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry
of Health of the Russian Federation,
tel. mobile: +7 912 838-42-49,
e-mail: citoz@mail.ru,
Kuznecova Elena I.

Information about the authors

Chepeleva Marina V., PhD, Senior Researcher, Scientific Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9731-115X>

Kliushin Nicolay M., MD, professor, Head of the Clinic of "Purulent osteology", National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1601-9713>

Ermakov Artem M., PhD, Traumatologist-Orthopedist, the Clinic of "Purulent osteology", National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>

Kuznecova Elena I., Junior Researcher, Scientific Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8022-5696>

Article history

Arrived: 9 October 2019
Accepted for publication: 25 May 2020
Available online: 7 July 2020